

259 # 13

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
 MINISTÈRE DE L'INDUSTRIE  
 SERVICE  
 de la PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

# BREVET D'INVENTION

P.V. n° 91.330

N° 1.510.292

Classification internationale : C 07 d // A 61 k

Se : US 3,453,269

Nouveaux sels de chloropromazine et leur procédé de préparation. (Invention : Erik ANDRUP et M<sup>me</sup> Aase LUNDBAEK.)

Société dite : SOCIÉTÉ CIVILE D'ÉTUDES ET DE BREVETS NOVO résidant en France (Seine).

Demandé le 16 janvier 1967, à 16<sup>h</sup> 26<sup>m</sup>, à Paris.

Délivré par arrêté du 11 décembre 1967.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle, n° 3 du 19 janvier 1968.)

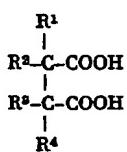
(Demande de brevet déposée au Danemark le 28 janvier 1966, sous le n° 465/66,  
 au nom de Société dite : Novo TERAPEUTISK LABORATORIUM A/S.)



Les préparations connues de chloropromazine pour l'utilisation perorale contiennent des sels de chloropromazine peu solubles comme constituants actifs, en particulier des sels d'acide embonique (l'acide embonique est identique à l'acide 2,2' - dihydroxy - 1,1' - dinaphtylméthane - 3,3' - dicarboxylique) et souffrent de l'inconvénient que les acides correspondants, spécialement l'acide embonique, sont relativement toxiques.

On vient de découvrir que certains autres sels nouveaux de chloropromazine sont beaucoup moins toxiques que les sels de chloropromazine peu solubles mentionnés plus haut, en particulier le sel d'acide embonique. De plus, l'activité biologique des nouveaux sels de chloropromazine de la présente invention est du même ordre que l'activité par exemple du chlorhydrate de chloropromazine.

Les nouveaux sels de chloropromazine de l'invention sont des sels de chloropromazine avec un acide dicarboxylique de formule générale :



dans laquelle deux des groupes R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> représentent des groupes phényle, tandis que les deux groupes restants représentent des atomes d'hydrogène. Un sel de chloropromazine que l'on préfère particulièrement dans le cadre de la définition donnée ci-dessus est le sel de chloropromazine de l'acide méso - 2,3 - diphenyl - succinique.

Le procédé de la présente invention pour la préparation de sels de chloropromazine avec un acide dicarboxylique de la formule générale donnée plus

haut consiste à faire réagir un acide dicarboxylique de la formule générale ci-dessus, ou un sel aisément soluble de celui-ci, avec la chloropromazine ou un sel aisément soluble de celle-ci.

Conformément à l'invention, on préfère spécialement que le composé acide méso - 2,3 - diphenyl - succinique soit employé en tant qu'acide dicarboxylique formant un sel avec la chloropromazine, parce que ce dérivé d'acide succinique s'est avéré posséder une toxicité particulièrement faible.

En outre, il est spécialement avantageux de préparer le sel de chloropromazine en faisant réagir un sel aisément soluble de l'acide dicarboxylique employé avec un sel aisément soluble de chloropromazine, tout en agitant le mélange de réaction. Un sel aisément soluble de chloropromazine est la forme de chloropromazine qui est la plus aisément accessible en pratique et, en utilisant ce mode de mise en œuvre du procédé de l'invention, on obtient des cristaux d'une dimension telle qu'on peut les utiliser directement pour la préparation d'une formulation de chloropromazine.

Il ressort du tableau suivant que les acides dicarboxyliques qui, dans le présent procédé, sont mis à réagir avec la chloropromazine ou un sel aisément soluble de celle-ci, possèdent une toxicité considérablement plus faible que l'acide embonique.

*Voir tableau I page suivante*

Pour illustrer le fait que les sels préparés par le procédé de la présente invention possèdent le même degré biologique d'activité que le chlorhydrate de chloropromazine, on se rapportera au tableau suivant dans lequel l'effet du méso - 2,3 - diphenyl - succinate de chloropromazine est comparé à l'effet

TABLEAU I

*DL<sub>50</sub> (mg d'acide par kg, utilisé sous forme de sel sodique, trouvé dans la détermination de la toxicité aiguë chez la souris)*

	Vois intra-veineuse	Vois sous-cutanée	Per os
Acide méso-2,3-diphényl-succinique.....	1 700	5 200	8 400
Acide embonique .....	110	550	2 350
Rapport .....	Environ 1/15	Environ 1/10	Environ 1/4

du chlorhydrate de chloropromazine en administrant une dose fixe de chaque composé à des souris et en déterminant l'accroissement de la température de la patte, respectivement après 10, 20 et 30 minutes :

TABLEAU II

*Augmentation de température en °C : moyenne ± erreur standard*

Méso-2,3-diphényl-succinate de chloropromazine	Chlorhydrate de chloropromazine
10 minutes : 1,7 ± 0,5	2,8 ± 0,7
Différence : 1,1	
Différence non significative ( $p > 0,05$ )	
20 minutes : 4,3 ± 0,8	4,3 ± 0,7
Différence : 0,0	
30 minutes : 4,8 ± 0,2	4,7 ± 0,4
Différence : 0,1	
Différence non significative ( $p > 0,05$ )	

Il est bien entendu que la présente invention ne concerne pas les composés décrits lorsqu'ils sont utilisés en thérapeutique.

Le procédé de l'invention est illustré davantage dans les exemples spécifiques, mais non limitatifs, ci-après :

*Exemple 1.* — On dissout 1,0 g d'acide méso-2,3-diphényl-succinique dans 10 cm<sup>3</sup> d'eau, en ajoutant en même temps 7,4 cm<sup>3</sup> de solution 1 N d'hydroxyde de sodium. On ajoute la solution neutre résultante du sel disodique d'acide méso-2,3-diphényl-succinique goutte à goutte à une solution de 2,6 g de chlorhydrate de chloropromazine dans

20 cm<sup>3</sup> d'eau, tout en agitant vigoureusement. On obtient ainsi une suspension contenant des cristaux d'une dimension de 5 à 6 μ; on peut soit utiliser cette suspension directement pour la préparation d'un mélange de chloropromazine, soit isoler les cristaux par filtration ou centrifugation et les mettre de nouveau en suspension dans le liquide utilisé dans le mélange. Après séchage à 100 °C, les cristaux ont un point de fusion de 160 à 165 °C et contiennent 69,8 % de chloropromazine base. Un sel de 1 mole d'acide 2,3 - diphényl - succinique et de 2 moles de base de chloropromazine contient théoriquement 70,2 % de chloropromazine base.

*Exemple 2.* — On mélange et on chauffe à l'ébullition 1,0 g d'acide méso-2,3-diphényl-succinique, 2,4 g de chloropromazine base, 30 cm<sup>3</sup> d'acétone et 35 cm<sup>3</sup> d'eau. De cette façon, toute la matière solide se dissout. Par refroidissement à 0 °C, il y a précipitation de cristaux aciculaires. On sépare les cristaux de la liqueur-mère par filtration, on les lave à l'eau sur filtre, on les sèche à l'air à la température ordinaire et on les sèche davantage à 100 °C dans un séchoir. Les cristaux fondent à 161-164 °C et contiennent 70,0 % de base de chloropromazine.

*Exemple 3.* — On dissout en agitant dans 5,0 cm<sup>3</sup> d'acétone 1,0 g d'acide D,L-2,3-diphényl-succinique contenant 1 mole d'eau d'hydratation et 1,1 g de chloropromazine base. On ajoute 3,0 cm<sup>3</sup> d'eau à la solution et on mélange. Après repos pendant 1 heure, on sépare par filtration à la trompe les cristaux précipités, et on lave les cristaux sur le filtre avec de l'eau. On sèche les cristaux à l'air, d'abord à la température ordinaire, puis à 100 °C dans une étuve. Les cristaux fondent entre 158 et 162 °C et ils contiennent 53,4 % de chloropromazine base. Un sel formé entre 1 mole d'acide 2,3-diphényl-succinique et 1 mole de chloropromazine base contient théoriquement 54,1 % de chloropromazine base.

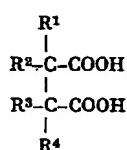
*Exemple 4.* — On mélange et on chauffe à l'ébullition 1,0 g d'acide 2,2-diphényl-succinique, 1,4 g

de chloropromazine base, 14 cm<sup>3</sup> d'acétone et 16 cm<sup>3</sup> d'eau. De cette façon, toute la matière solide se dissout. Au refroidissement à 0 °C des cristaux précipitent. On sépare les cristaux de la liqueur-mère par filtration, on les lave à l'eau et on les sèche à 60 °C. Les cristaux fondent entre 126 et 129 °C et ils contiennent 53,1 % de chloropromazine base. Un sel formé entre 1 mole d'acide 2,2 - diphényl - succinique et 1 mole de chloropromazine base contient théoriquement 54,1 % de celle-ci.

RÉSUMÉ

L'invention a pour objet :

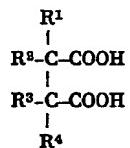
A. A titre de produits chimiques nouveaux des sels de chloropromazine avec un acide dicarboxylique de formule générale :



dans laquelle deux des groupes R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> représentent des groupes phényle et les deux autres groupes des atomes d'hydrogène, procédé caractérisé par le fait qu'on fait réagir un acide dicarboxylique de formule ci-dessus, ou un sel aisément soluble de celle-ci, avec de la chloropromazine ou un sel aisément soluble de celui-ci; ce procédé peut en outre présenter les caractéristiques suivantes, prises isolément ou en combinaison :

B. Un procédé de préparation de sels de chloro-

promazine avec un acide dicarboxylique de formule générale :



dans laquelle deux des groupes R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> représentent des groupes phényle et les deux autres groupes des atomes d'hydrogène, procédé caractérisé par le fait qu'on fait réagir un acide dicarboxylique de formule ci-dessus, ou un sel aisément soluble de celle-ci, avec de la chloropromazine ou un sel aisément soluble de celui-ci; ce procédé peut en outre présenter les caractéristiques suivantes, prises isolément ou en combinaison :

1° On utilise de l'acide méso - 2,3 - diphényl - succinique comme acide dicarboxylique;

2° On prépare le sel de chloropromazine en faisant réagir un sel aisément soluble de l'acide dicarboxylique employé avec un sel aisément soluble de chloropromazine, tout en agitant le mélange de réaction.

Société dite : SOCIÉTÉ CIVILE D'ÉTUDES  
ET DE BREVETS NOVO

Par procuration :  
Alain CASALONGA